



TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Rx-Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

RUPATROL TABLET

1. TÊN THUỐC:

RUPATROL

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

- Để xa tầm tay trẻ em.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.
- Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Thành phần hoạt chất:

Rupatadine Fumarate	12.8 mg
tương đương Rupatadine	10 mg

Thành phần tá dược: *Starch Pregelatinised (Starch 1500), Lactose Monohydrate, Microcrystalline Cellulose (Avicel PH 101), Magnesium Stearate.*

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nén

Mô tả sản phẩm:

Viên nén không bao màu trắng đến trắng ngà, hình tròn, trơn cả hai mặt viên, thành cạnh viên lành lặn.

4. CHỈ ĐỊNH:

Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng và mày đay ở người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi).

5. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi)

Liều khuyến cáo là 10 mg (một viên) một lần một ngày. Dùng chung với bữa ăn hoặc không.

Trẻ em

Viên nén Rupatrol 10mg không được khuyến cáo sử dụng cho trẻ em dưới 12 tuổi. Ở trẻ em từ 2 đến 11 tuổi, khuyến cáo sử dụng rupatadine 1 mg/ml dung dịch uống.



Đối tượng khác

Người cao tuổi: Rupatadine nên được sử dụng thận trọng.

Bệnh nhân suy thận hoặc gan: Vì không có kinh nghiệm lâm sàng, hiện không được khuyến cáo sử dụng Rupatrol ở những bệnh nhân này.

6. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với hoạt chất và các thành phần tá dược.

7. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Không khuyến cáo sử dụng rupatadine với nước bưởi (xem phần 10).

Nên tránh kết hợp rupatadine với các chất ức chế CYP3A4 mạnh và với các chất ức chế CYP3A4 vừa phải nên dùng thận trọng (xem phần 10).

Có thể cần điều chỉnh liều lượng chất nền CYP3A4 nhạy cảm (ví dụ simvastatin, lovastatin) và chất nền CYP3A4 có chỉ số điều trị hẹp (ví dụ: ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapride) vì rupatadine có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc này (xem phần 10).

Tính an toàn trên tim của rupatadine đã được đánh giá trong một nghiên cứu QT / QTc kỹ lưỡng. Rupatadine gấp 10 lần liều điều trị không tạo ra bất kỳ tác dụng nào trên điện tâm đồ và do đó không làm tăng lo ngại về an toàn tim mạch. Tuy nhiên, nên sử dụng rupatadine một cách thận trọng cho những bệnh nhân đã biết kéo dài khoảng QT, những bệnh nhân bị hạ kali máu không điều chỉnh được, những bệnh nhân có tình trạng loạn nhịp liên tục, chẳng hạn như nhịp tim chậm có ý nghĩa lâm sàng, thiếu máu cục bộ cơ tim cấp tính.

Rupatadine 10 mg Tablets nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân cao tuổi (65 tuổi trở lên). Mặc dù không có sự khác biệt tổng thể về hiệu quả hoặc độ an toàn được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng không thể loại trừ độ nhạy cao hơn ở một số người lớn tuổi do số lượng bệnh nhân cao tuổi đăng ký tham gia thấp (xem phần 12).

Về việc sử dụng ở trẻ em dưới 12 tuổi và bệnh nhân suy thận hoặc gan, xem phần 5.

Do sự hiện diện của monohydrat lactose trong viên nén 10 mg rupatadine, những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

8. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Thai kỳ

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng rupatadine ở phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai nghén, sự phát triển phôi thai / bào thai, sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng rupatadine trong thời kỳ mang thai.

Cho con bú

Rupatadine được bài tiết qua sữa động vật. Người ta chưa biết liệu rupatadine có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Phải đưa ra quyết định có nên ngừng cho con bú hoặc ngừng / giảm điều trị bằng rupatadine có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với đứa trẻ và lợi ích của liệu pháp điều trị đối với người mẹ.

9. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Rupatadine 10 mg không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Tuy nhiên, nên cẩn thận trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc cho đến khi phản ứng của bệnh nhân với rupatadine được báo cáo.

10. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC:

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn và thanh thiếu niên (trên 12 tuổi) với viên nén 10 mg rupatadine.

Ảnh hưởng của các loại thuốc khác đối với rupatadine

Nên tránh dùng đồng thời với các chất ức chế CYP3A4 mạnh (ví dụ: itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole, chất ức chế protease HIV, clarithromycin, nefazodone) và nên sử dụng đồng thời thuốc với các chất ức chế CYP3A4 vừa phải (erythromycin, fluconazole, diltiazem).

Việc dùng đồng thời rupatadine 20 mg và ketoconazole hoặc erythromycin làm tăng mức độ tiếp xúc toàn thân với rupatadine lần lượt 10 lần và 2-3 lần. Những thay đổi này không liên quan đến ảnh hưởng đến khoảng QT hoặc với sự gia tăng các phản ứng có hại so với các thuốc khi dùng riêng rẽ.

Tương tác với bưởi: Uống đồng thời với nước bưởi làm tăng 3,5 lần mức phơi nhiễm toàn thân của rupatadine. Nước bưởi không nên uống đồng thời.

Ảnh hưởng của rupatadine đối với các loại thuốc khác

Thận trọng khi dùng chung rupatadine với các thuốc đã chuyển hóa khác có giới hạn điều trị hẹp vì kiến thức về tác dụng của rupatadine đối với các thuốc khác còn hạn chế.

Tương tác với rượu: Sau khi uống rượu, liều 10 mg rupatadine tạo ra các tác dụng phụ trong một số thử nghiệm hoạt động tâm thần vận động mặc dù chúng không khác biệt đáng kể so với chỉ gây ra khi uống rượu. Liều 20 mg làm tăng sự suy giảm do uống nhiều rượu.

Tương tác với thuốc ức chế thần kinh trung ương: Cũng như các thuốc kháng histamine khác, không thể loại trừ tương tác với thuốc ức chế thần kinh trung ương

Tương tác với statin: Tăng CPK không có triệu chứng đã được báo cáo không phổ biến trong các thử nghiệm lâm sàng với rupatadine. Nguy cơ tương tác với statin, một số trong số đó cũng được chuyển hóa bởi isoenzyme cytochrome P450 CYP3A4, chưa được biết rõ. Vì những lý do này, nên thận trọng khi sử dụng rupatadine khi dùng chung với statin.

Tương tác với midazolam: Sau khi dùng 10 mg rupatadine kết hợp với 7,5 mg midazolam, sự gia tăng tiếp xúc (Cmax và AUC) của midazolam cao hơn một cách nhẹ nhàng. Vì lý do này, rupatadine hoạt động như một chất ức chế nhẹ CYP3A4.

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

11. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Viên nén Rupatadine 10 mg đã được sử dụng cho hơn 2043 bệnh nhân người lớn và thanh thiếu niên trong các nghiên cứu lâm sàng, 120 người trong số họ đã dùng rupatadine trong ít nhất 1 năm.

Các phản ứng có hại thường gặp nhất trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng là buồn ngủ (9,4%), nhức đầu (6,9%), mệt mỏi (3,1%), suy nhược (1,5%), khô miệng (1,2%) và chóng mặt (1,03%).

Phần lớn các phản ứng có hại được quan sát trong các thử nghiệm lâm sàng ở mức độ nhẹ đến trung bình và chúng thường không yêu cầu ngừng điều trị.

Các tần số của phản ứng có hại được ấn định như sau:

- Phổ biến ($\geq 1/100$ đến $<1/10$)
- Không phổ biến ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$)
- Hiếm ($\geq 1 / 10.000$ đến $<1 / 1.000$)

Tần suất của các phản ứng có hại được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng viên nén rupatadine 10 mg trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo tự phát như sau:

Phân loại bộ phận hệ thống (Hệ thống cơ thể)	Phổ biến ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Không phổ biến ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
Nhiễm trùng và nhiễm độc		Viêm họng hạt, viêm mũi
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng		Tăng cảm giác thèm ăn
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, đau đầu, ít nói	Rối loạn sự chú ý
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất		Ho Cổ họng khô Chảy máu cam Khô mũi Đau hầu họng
Rối loạn tiêu hóa	Khô miệng	Đau bụng Đau bụng trên Bệnh tiêu chảy Rối loạn tiêu hóa Buồn nôn Nôn mửa Táo bón
Rối loạn da và mô dưới da		Phát ban

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương		Đau khớp Đau lưng Đau cơ
Rối loạn chung	Suy nhược Mệt mỏi	Khó chịu Sốt Khát nước Cáu gắt
Xét nghiệm		Enzyme AST tăng Enzyme ALT tăng Tăng Creatine Phosphokinase trong máu Kiểm tra chức năng gan bất thường Tăng cân

Ngoài ra, hai phản ứng ngoại ý hiếm gặp đã được báo cáo trong thời gian sau khi cho phép: Nhịp tim nhanh và đánh trống ngực và phản ứng quá mẫn (bao gồm phản ứng phản vệ, phù mạch và nổi mề đay) đã được báo cáo trong kinh nghiệm sau khi lưu hành với viên nén rupatadine 10 mg.

12. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Không có trường hợp quá liều đã được báo cáo. Trong một nghiên cứu an toàn lâm sàng, rupatadine ở liều hàng ngày của tổng liều 100 mg trong 6 ngày được dung nạp tốt. Phản ứng bất lợi phổ biến nhất là buồn ngủ. Nếu vô tình uống phải liều rất cao xảy ra thì nên điều trị triệu chứng cùng với các biện pháp hỗ trợ cần thiết.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: thuốc kháng histamine khác dùng toàn thân, mã ATC: R06A X28.

Rupatadine là thuốc kháng histamine thế hệ thứ hai, đối kháng histamine tác dụng kéo dài, với hoạt tính đối kháng thụ thể H1 ngoại vi có chọn lọc. Một số chất chuyển hóa (desloratadine và các chất chuyển hóa hydroxyl hóa của nó) vẫn giữ được hoạt tính kháng histaminic và có thể góp phần một phần vào hiệu quả tổng thể của thuốc.

Các nghiên cứu in vitro với rupatadine ở nồng độ cao đã cho thấy ức chế sự suy giảm của tế bào mast do các kích thích miễn dịch và không miễn dịch cũng như giải phóng các cytokine, đặc biệt là TNFα trong tế bào mast và bạch cầu đơn nhân. Sự liên quan về mặt lâm sàng của các dữ liệu thực nghiệm quan sát được vẫn còn được xác nhận.

Các thử nghiệm lâm sàng ở người tình nguyện (n = 393) và bệnh nhân (n = 2650) bị viêm mũi dị ứng và mề đay tự phát mãn tính không cho thấy tác dụng đáng kể trên điện tâm đồ khi dùng rupatadine với liều từ 2 mg đến 100 mg.

Mề đay tự phát mãn tính được nghiên cứu như một mô hình lâm sàng cho các tình trạng nổi mề đay, vì sinh lý bệnh cơ bản là tương tự nhau, bất kể nguyên nhân gây bệnh, và vì bệnh nhân mãn tính có thể dễ dàng được điều trị tích cực hơn. Vì sự giải phóng histamine là một yếu tố nguyên nhân trong tất cả các bệnh nổi mề đay, nên rupatadine được kỳ vọng sẽ có hiệu quả



trong việc giảm triệu chứng đối với các tình trạng nổi mề đay khác, ngoài bệnh mề đay tự phát mãn tính, như đã được khuyến cáo trong hướng dẫn lâm sàng.

Trong một thử nghiệm có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân mề đay vô căn mãn tính, rupatadine có hiệu quả làm giảm điểm ngứa trung bình so với ban đầu trong thời gian điều trị 4 tuần (thay đổi so với ban đầu: rupatadine 57,5%, giả dược 44,9%) và giảm số lần khò khè trung bình (54,3% so với 39,7%).

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu và sinh khả dụng

Rupatadine được hấp thu nhanh chóng sau khi uống, với t_{max} khoảng 0,75 giờ sau khi uống. C_{max} trung bình là 2,6 ng/ml sau một liều uống 10 mg và 4,6 ng/ml sau một liều uống 20 mg. Dược động học của rupatadine là tuyến tính đối với liều từ 10 đến 20 mg sau khi dùng liều đơn và liều lặp lại. Sau liều 10 mg x 1 lần/ngày trong 7 ngày, C_{max} trung bình là 3,8 ng/ml. Nồng độ trong huyết tương theo sau giảm theo cấp số nhân với thời gian bán thải trung bình là 5,9 giờ. Tỷ lệ gắn kết của rupatadine với protein huyết tương là 98,5-99%.

Vì rupatadine chưa bao giờ được sử dụng cho người bằng đường tiêm tĩnh mạch, không có dữ liệu nào về sinh khả dụng tuyệt đối của nó.

Ảnh hưởng của việc hấp thu thức ăn

Ăn vào làm tăng khoảng 23% phơi nhiễm toàn thân (AUC) với rupatadine. Sự tiếp xúc với một trong các chất chuyển hóa có hoạt tính của nó và chất chuyển hóa chính không hoạt động trên thực tế là như nhau (giảm khoảng 5% và 3% tương ứng). Thời gian để đạt được nồng độ tối đa trong huyết tương (t_{max}) của rupatadine bị chậm lại 1 giờ. Nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) không bị ảnh hưởng bởi lượng thức ăn. Những khác biệt này không có ý nghĩa lâm sàng.

Chuyển hóa và đào thải

Trong một nghiên cứu về bài tiết ở người (40 mg ^{14}C -rupatadine), 34,6% hoạt độ phóng xạ được sử dụng được thu hồi trong nước tiểu và 60,9% trong phân được thu thập trong 7 ngày. Rupatadine trải qua quá trình chuyển hóa trước toàn thân đáng kể khi dùng đường uống. Lượng hoạt chất không thay đổi được tìm thấy trong nước tiểu và phân là không đáng kể. Điều này có nghĩa là rupatadine được chuyển hóa gần như hoàn toàn. Thông thường, các chất chuyển hóa có hoạt tính desloratadine và các dẫn xuất hydroxyl hóa khác lần lượt chiếm 27% và 48% trong tổng số tiếp xúc toàn thân của các chất hoạt tính. Các nghiên cứu về chuyển hóa in vitro ở các microsome gan người chỉ ra rằng rupatadine được chuyển hóa chủ yếu bởi cytochrome P450 (CYP 3A4).

Dựa trên các nghiên cứu in vitro, khả năng ức chế của rupatadine đối với CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 và UGT2B7 là không thể xảy ra. Rupatadine được cho là không

ức chế các chất vận chuyển sau đây trong hệ tuần hoàn: OATP1B1, OATP1B3 và BCRP (protein kháng ung thư vú) gan và ruột. Hơn nữa, một sự ức chế nhẹ đã được phát hiện đối với P-gp (P-glycoprotein) trong ruột.

Một nghiên cứu về CYP cảm ứng in vitro về nguy cơ cảm ứng CYP1A2, CYP2B6 và CYP3A4 ở gan in vivo bởi rupatadine được coi là không thể xảy ra. Dựa trên nghiên cứu in vivo, rupatadine hoạt động như một chất ức chế nhẹ CYP3A4.

Các nhóm bệnh nhân riêng biệt

Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh để so sánh kết quả ở người lớn trẻ và bệnh nhân cao tuổi, giá trị AUC và Cmax của rupatadine ở người già cao hơn ở người trẻ. Điều này có thể là do giảm chuyển hóa qua gan ở người cao tuổi. Những khác biệt này không được quan sát thấy trong các chất chuyển hóa được phân tích. Thời gian bán thải trung bình của rupatadine ở người tình nguyện cao tuổi và trẻ tuổi lần lượt là 8,7 giờ và 5,9 giờ. Vì những kết quả này đối với rupatadine và các chất chuyển hóa của nó không có ý nghĩa về mặt lâm sàng, người ta kết luận rằng không cần thiết phải điều chỉnh khi sử dụng liều 10 mg ở người cao tuổi.

- 16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:**

Bảo quản: Dưới 30⁰C, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

- 17. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:**

Cơ sở sản xuất:

SQUARE PHARMACEUTICALS LTD.

Dhaka unit, Kaliakoir, Gazipur-1750, Bangladesh.